

# Микробиота кишечника и заболевания почек

## Обзор литературы

**Е.В. Шутов<sup>1,2</sup>, С.А. Большаков<sup>1</sup>, Т.А. Макарова<sup>1</sup>, И.А. Федосеева<sup>1</sup>, Д.А. Теплюк<sup>1,3</sup>,  
Ч.С. Павлов<sup>1,3</sup>, С.М. Сороколетов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница» ДЗМ,  
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5, корпус 11, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

**Для цитирования:** Шутов Е.В., Большаков С.А., Макарова Т.А. и соавт. Микробиота кишечника и заболевания почек. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):283-302. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-283-302

## Gut microbiota and kidney diseases

### Literature review

**E.V. Shutov<sup>1,2</sup>, S.A. Bolshakov<sup>1</sup>, T.A. Makarova<sup>1</sup>, I.A. Fedoseeva<sup>1</sup>, D.A. Teplyuk<sup>1,3</sup>,  
C.S. Pavlov<sup>1,3</sup>, S.M. Sorokoletov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Botkin Hospital, 5, 2<sup>nd</sup> Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Nephrology and Hemodialysis of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
5, 2<sup>nd</sup> Botkin passage, building 11, Moscow, 125284, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University,  
8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

**For citation:** Shutov E.V., Bolshakov S.A., Makarova T.A. et al. Gut microbiota and kidney diseases. Literature review. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):283-302. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-283-302

**Ключевые слова:** микробиом, микробиота кишечника, хроническая болезнь почек, дисбиоз кишечника, уремия, 16S рРНК

### Резюме

Технологические достижения последних лет привели к значительному росту понимания роли микробных сообществ, населяющих организм человека. Микробиота кишечника представляет собой одну из самых разнообразных микробиот организма человека и включает более 35 000 видов бактерий с 10 миллионами генов. По этой причине многие авторы называют микробиоту кишечника дополнительным органом. Микроорганизмы, населяющие кишечник, представляют собой динамическую экосистему, состав которой тем не менее относительно постоянен у каждого человека, но в то же время существенно зависит от экзо- и эндогенных факторов. Коллективно они функционируют как «второй геном», оказывая глубокое влияние на метаболические пути хозяина, управляя сложным гомеостатическим равновесием организма. Исследования механизмов, лежащих

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович  
e-mail: Shutov\_e\_v@mail.ru

Corresponding author: Dr. Evgeny V. Shutov  
e-mail: Shutov\_e\_v@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

в основе взаимодействия «микроб–хозяин» как в здоровом состоянии, так и в ходе заболевания, являются предметом научного интереса во всем мире. Микробиота кишечника заметно изменяется при ХБП, а накопленные данные подтверждают теорию о том, что дисбиоз в значительной степени способствует прогрессированию почечной недостаточности. Уремические токсины кишечного происхождения, снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот, изменение pH кишечной среды, нарушение кишечного барьера и, как следствие, нарастание системного воспаления – неполный перечень патологических процессов, происходящих при непосредственном участии кишечной микробиоты. Описанные изменения у пациентов с заболеваниями почек требуют дальнейшего изучения их взаимосвязи с патогенезом, механизмами прогрессирования заболевания. Используемые для изучения состава микробиома: метагеномный и метатранскриптомный анализы, дополненные анализом белков, метаболитов и иммунома, а также механистическими экспериментами в модельных системах значительно улучшили нашу способность понимать структуру и функции микробиома, существенно расширяя наши знания о микробных сообществах и их влиянии на метаболизм. Целью множества исследований в настоящее время является рассмотрение этой двунаправленной связи между представителями микробиоты и хозяином и потенциальных вмешательств, которые могут помочь в восстановлении мутуалистических отношений.

### *Abstract*

Recent technological advances have significantly enhanced our understanding of the role microbial communities play in the human body. The gut microbiota, one of the most diverse microbiomes, consists of over 35,000 bacterial species and 10 million genes, leading researchers to consider it as an additional organ. This whiles relatively stable within each individual highly influenced by exogenous and endogenous factors. Collectively, the gut microbiota functions as a "second genome", profoundly impacting the host's metabolic pathways and regulating the body's complex homeostatic balance.

Research into the "microbe–host" interaction, both in health and disease, has garnered worldwide scientific. In chronic kidney disease (CKD), the gut microbiota undergoes significant changes, and growing evidences suggests that dysbiosis plays a crucial role in the progression of renal failure. Key pathological process, such as the production of gut-derived uremic toxins, decreased synthesis of short-chain fatty acids, altered intestinal pH, compromised intestinal barrier function, and heightened systemic inflammation, are all linked the intestinal microbiota. However, relationship between these changes and the pathogenesis and progression of kidney disease requires further investigation. Advances in microbiome research, including metagenomic and metatranscriptomic analyses, alongside proteomic, metabolomics, and immunomic studies, have greatly expanded our understanding of microbiomal community structure and functions. These technologies, coupled with mechanistic experiments in model systems, have deepened our knowledge of how the microbiome influences metabolism. Current research aims to explore the bidirectional relationship between the microbiota and the host, identifying potential interventions that could help restore a mutualistic relationship.

*Key words:* microbiome, gut microbiota, chronic kidney disease, gut dysbiosis, uremia, 16S rRNA

### **Общие сведения. Микробиота кишечника.**

#### **Методы исследования**

Микробиота кишечника представляет собой одну из самых разнообразных микробиот организма человека и включает более 35 000 видов бактерий с 10 миллионами генов. По этой причине многие авторы называют микробиоту кишечника дополнительным органом [1]. По последним пересмотренным оценкам, этот метаболически активный эндогенный "орган" у человека весом 70 кг составляет  $3,8 \cdot 10^{13}$  клеток массой около 0,2 кг и является резервуаром  $>1$  г эндотоксина у больных с хронической болезнью почек (ХБП) [2-4].

Используемые для изучения состава микробиома технологические достижения, включая метагеномный и метатранскриптомный анализы, дополненные

анализом белков, метаболитов и иммунома, а также механистическими экспериментами в модельных системах, значительно улучшили нашу способность понимать структуру и функции микробиома как у больных, так и у здоровых индивидуумов, существенно расширяя наши знания о микробных сообществах и их влиянии на метаболизм [5]. Снижение стоимости секвенирования позволило провести крупномасштабные исследования микробиома человека [6-8]. Микробиом несет в себе в 150 раз больше генетической информации, чем весь геном человека [9]. Считается, что микробиом каждого человека уникален. Различия в видах, численности и разнообразии микробных сообществ связывают с генетическими особенностями хозяина, географическим происхождением и местоположением, возрастом, образом жизни, привычками питания, приемом ан-

тибиотиков или пробиотиков [10]. Способ родоразрешения, гестационный возраст, характер вскармливания на первом году жизни также входят в число факторов, определяющих разнообразие микробиома [11]. Здоровая микробиота демонстрирует высокое таксономическое разнообразие, стабильность состава, жизнестойкость и симбиотическое взаимодействие с организмом человека.

Для изучения микробиоты кишечника необходимо собрать образцы стула у людей и выделить ДНК. Выделение, идентификация и подсчет подавляющего большинства желудочно-кишечных микроорганизмов с использованием традиционных методов культивирования является трудной задачей. Ранее используемые культуральные методы позволяли ученым выделить только 10-25% микробиоты по причине того, что большинство микроорганизмов в кишечнике являются анаэробными. Позже, с усовершенствованием методов анаэробного культивирования, были идентифицированы доминирующие роды, такие как *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* и т.д. Основными недостатками использования этих методов остаются сложность изучения особенностей различных колоний на средах и затраты большого количества времени. Благодаря появлению и усовершенствованию высокопроизводительной технологии секвенирования, исследование микробиоты кишечника в настоящее время дает значительно больший массив данных, занимает меньше времени и состоит из двух основных этапов. Это секвенирование бактериальных генов на основе 16S рРНК и биоинформатический анализ. Постараемся дать их краткое описание (рис. 1, 2).

Основные усилия по секвенированию направлены на гены малых субъединиц рРНК (small-subunit rRNA, SSU), которые присутствуют во всех клеточных организмах (рис. 3).

В реакциях ПЦР используются олигонуклеотидные праймеры, нацеленные на высококонсервативные участки рДНК, что позволяет амплифицировать рДНК из широкого круга организмов.

Было разработано множество наборов праймеров для рДНК, позволяя исследователям идентифицировать практически все или выбранные группы организмов в образце. Ген 16S рРНК был выбран по нескольким причинам: он относительно небольшой (~1,5 тысячи пар нуклеотидов); имеет достаточно вы-

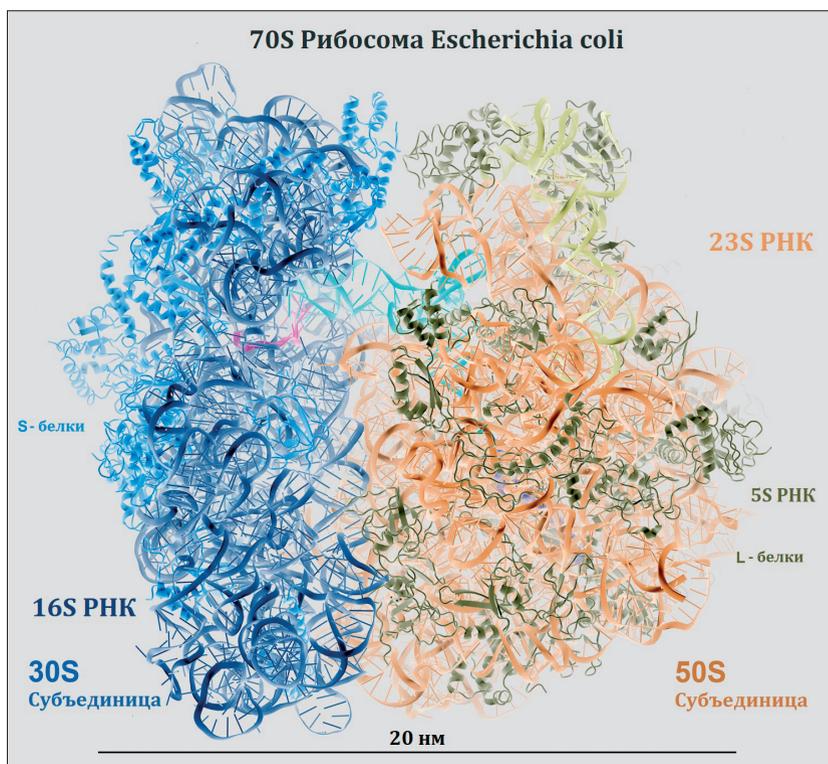


Рис. 1. Рибосома бактерий, внутри одного вида сходство гена 16S рРНК достигает 98-99%

Fig. 1. Bacterial ribosome, within the same species, the similarity of the 16S rRNA gene reaches 98-99%

Авторская адаптация изображения из источника:

[http://graphics.riboworld.com/wp-content/uploads/2019/02/70S-2col\\_1PYPLegend-1500.jpg](http://graphics.riboworld.com/wp-content/uploads/2019/02/70S-2col_1PYPLegend-1500.jpg)

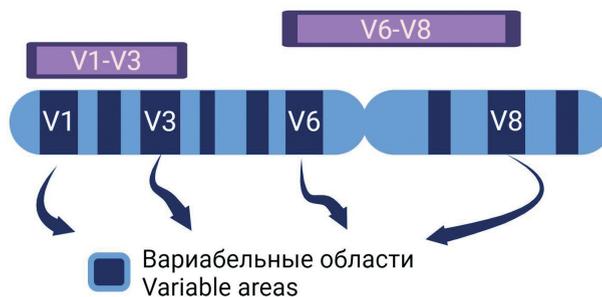


Рис. 2. Структура гена 16S. Указанные восемь переменных областей (V1-V8) изображены синим цветом. Фиолетовые полосы указывают на участки гена, которые в основном используются для бактериальной классификации при амплификации и секвенировании на основе ПЦР.

Fig. 2. The structure of the 16S gene. Eight variable areas (V1-V8) are shown in blue. The purple stripes indicate sections of the gene that are mainly used for bacterial classification in PCR-based amplification and sequencing.

сокий уровень консервативности последовательностей между видами, что обеспечивает надежное выравнивание и обладает достаточной изменчивостью, чтобы сделать вывод об эволюционных отношениях. Предпочтительными областями для идентификации бактерий в 16S рРНК являются зоны V2, V3, V4, V6

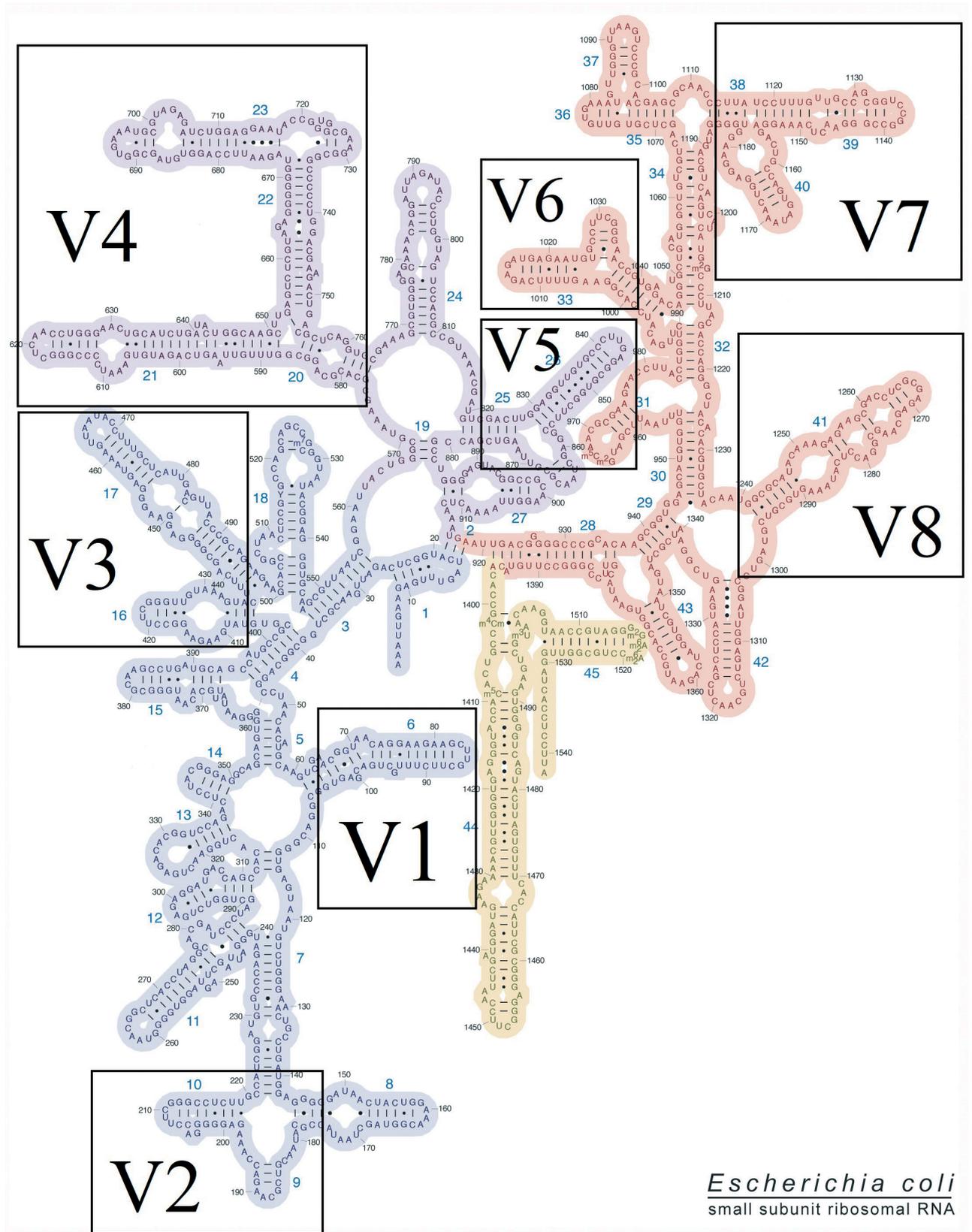


Рис. 3. Пример общей структуры малой субъединицы рРНК *Escherichia coli* с указанными гипервариабельными областями V1-V8 (на основе <http://rna.ucsc.edu/rnacenter/images/>)

Fig. 3. An example of the general structure of a small subunit of *Escherichia coli* rRNA with the indicated V1-V8 hypervariable regions (based on <http://rna.ucsc.edu/rnacenter/images/>)

и V8 (рис. 3). Последующий биоинформатический анализ позволяет систематизировать и очистить полученные объемные фрагментированные данные и идентифицировать бактериальные таксоны. Статистический анализ позволяет определить альфа-разнообразие (разнообразие видов внутри одной особи) и бета-разнообразие (межиндивидуальное видовое разнообразие), относительную численность и т.д. Стоит отметить тот факт, что рабочие процессы метагеномики очень сложны и подвержены предвзятости и ошибкам на всех этапах: от сбора и хранения образцов до выделения ДНК, секвенирования и биоинформатического анализа, что в конечном счете может приводить к значительным различиям, в наблюдаемых профилях микробиоты в зависимости от конкретной лаборатории и используемых протоколов [12-20]. Стандартизация процессов является следующим шагом для обеспечения воспроизводимости и сопоставимости результатов различных лабораторий.

Хотя микробиота кишечника варьируется у разных людей, наиболее часто встречающимися типами являются Firmicutes и Bacteroidetes, которые составляют примерно 90% микробиоты. Другие типы кишечной микробиоты представлены Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia. Тип Firmicutes представлен более чем 200 родами, наиболее распространенными являются Clostridium, Lactobacillus, Bacillus, Ruminococcus и Enterococcus. Род Clostridium составляет более 95% разнообразия типа Firmicutes. Bacteroidetes преимущественно состоит из Prevotella и Bacteroides [21].

Наиболее изученными грибами (микробиота кишечника) являются Candida, Saccharomyces, Malassezia и Cladosporium [22]. Помимо бактерий и грибов, микробиота кишечника человека также содержит вирусы, фаги и археи [23]. Состав микробиоты меняется по ходу желудочно-кишечного тракта. Например, протеобактерии, такие как Enterobacteriaceae, обнаруживаются в тонком кишечнике. Напротив, в толстой кишке часто обнаруживаются бактероиды, такие как Bacteroidaceae, Prevotellaceae и Rikenellaceae [24]. Изменения состава в основном обусловлены разными условиями окружающей среды. В тонком кишечнике время транзита пищевого комка короткое и концентрация желчи высокая, тогда как в толстой кишке более медленные скорости потока и менее щелочная pH, в связи с чем наблюдаются более крупные микробные сообщества, особенно их анаэробные типы [25].

Микробиом кишечника представляет собой динамическую экосистему, состав которой тем не менее относительно постоянен у каждого человека, но существенно зависит от экзо- и эндогенных факторов. Помимо отмеченных пространственных различий имеют место возрастные изменения в составе микробиоты кишечника. У новорожденного кишечник стерильный, а примерно к 3 годам формируется микро-

биота сравнимая с таковой у взрослых, изменяя свои характеристики в течение жизни [26]. Так, например, изменения кишечной микробиоты у людей пожилого возраста характеризуются снижением разнообразия, уменьшением количества Bifidobacterium и увеличением количества Clostridium и Proteobacteria [27].

Популяционные исследования микробиома показали, что составляющие ее микроорганизмы имеют тенденцию к образованию дискретных групп, названных энтеротипами. Так, по мнению авторов, энтеротип 1 обогащен преимущественно Bacteroides, энтеротип 2 содержит в основном Prevotella, численность которых обратно коррелирует с Bacteroides, а энтеротип 3 отличается преобладанием Firmicutes с наибольшим количеством Ruminococcus [28-31]. В ряде работ авторы исследуют особенности микробиома пациентов с конкретной патологией и выделяют энтеротипы для нее характерные. При этом на сегодняшний день определение как количества энтеротипов, так и возможность кластеризации микробиома человека в типы остается спорной концепцией. В ряде исследований авторы выделяют от двух до четырех энтеротипов, а некоторые говорят об отсутствии стабильных хорошо разделенных кластеров в пространстве таксономического обилия [32-34].

Виром кишечника более разнообразен и менее подвержен влиянию изменений окружающей среды. Метагеномные исследования показывают, что вирусная популяция каждого человека уникальна. Виром кишечника человека содержит набор сильно вариабельных последовательностей, которые служат резервуаром для эволюции вируса с целью адаптации к новой среде [35].

Грибы традиционно исследовали с помощью культуральных методов, и только новые разработки в секвенировании позволили выявить разнообразие грибковых популяций, колонизированных на поверхностях слизистых оболочек млекопитающих. Нижние отделы желудочно-кишечного тракта по сравнению с верхними имеют более богатую и разнообразную популяцию грибов. Популяции кишечных грибов, по-видимому, участвуют в развитии дисбиозов, связанных с системным воспалением [36].

Функции микробиоты очень разнообразны, одной из основных является защита комменсальной флоры от колонизации патогенными микроорганизмами (конкурентные взаимодействия за питательные вещества и ниши, синтез ингибирующих бактериоцинов, изменения pH окружающей среды, модуляция барьерной функции слизистой кишечника и др.) [37]. Микробиота участвует в водно-солевом обмене и пищеварении, продукции ферментов для метаболизма углеводов, белков и липидов, синтезе витаминов B и K, осуществляет детоксикационную, иммуногенную, мутагенную и антимутагенную функцию – это неполный и продолжающийся

пополняться список процессов, происходящих при непосредственном участии микроорганизмов [38]. Системное воздействие реализуется за счет секреции различных активных соединений, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, бутират, пропионат) и полиамины, нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин, норадреналин), желчные кислоты, триметиламин, кортизол и гормоны желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1, лептин, пептид YY) [39].

Кишечный барьер состоит из трех слоев: слоя слизи, антимикробных пептидов (АМП) и иммунологического. Муциновые гликопротеины, секретируемые бокаловидными клетками, образуют слой над эпителием, ограничивающий бактериальную адгезию. Этот слой предотвращает прилипание комменсальной микробиоты к эпителиальным клеткам кишечника, ограничивая бактериальную адгезию. Второй слой представлен АМП, продуцируемых представителями кишечной микрофлоры и эпителиальными клетками Панета: включают  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсины, лектин С, кателицидины, лизоцим и кишечную щелочную фосфатазу. Лектины С-типа активируют Toll-подобные рецепторы, ограничивая проникновение бактерий через кишечный барьер. Иммунологический барьер кишечника представлен одиночными лимфоидными фолликулами и пейеровыми бляшками – периферическими скоплениями лимфоидных клеток, расположенными в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки. Внутри фолликулов находятся различные иммунные элементы, включая В- и Т-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) и нейтрофилы, секретирующие цитокины и антитела в ответ на проникновение антигена. Бокаловидные клетки участвуют в презентации люминальных антигенов комплексу CD103+ ДК собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, образуя антигенные комплексы. Антигены также могут связываться и распознаваться субэпителиальными мононуклеарными фагоцитами. Дендритные клетки после захвата бактерий мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы и индуцируют В-клетки дифференцироваться в плазматические клетки IgA, которые секретируют IgA, который является основным компонентом третьего иммунологического слоя. Составляющие микробиоту как комменсальная флора, так и патобионты способствуют образованию в кишечнике некоторых Т-лимфоцитов (Th-клеток), таких как Th1, Th2, Th17, Treg, непосредственно участвуя в формировании иммунитета [40].

Таким образом, микробиота кишечника может рассматриваться как настоящий экзо- и эндокринный орган, который модулирует метаболизм питательных веществ и лекарств, антимикробную защиту, иммунный ответ и обеспечивает целостность желудочно-кишечного тракта.

## Нарушения микробиоты кишечника и ее последствия при ХБП

На сегодняшний день отклонения в составе микробиоты кишечника признаны в патогенезе различных хронических заболеваний, например, ожирения, сахарного диабета и цирроза печени [41-43]. В последние годы исследуется роль микробиоты и ее особенности в патогенезе ХБП. Микробиота кишечника у здоровых людей и у пациентов с ХБП значительно различается. Исследования выявили повышенное присутствие как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов в двенадцатиперстной и тощей кишке у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми людьми [44]. Более того, многие результаты демонстрируют заметное сокращение разнообразия микробиоты кишечника у пациентов с ХБП [45]. У пациентов с ХБП описана специфическая двунаправленная ось почка-кишечник [46]. Основные причины почечной дисфункции: диетические ограничения, длительное время нахождения пищи в толстой кишке, терапевтическое вмешательство, такие как антибиотики, добавки железа или фосфатсвязывающие препараты.

Микробиота кишечника, по-видимому, является фактором, определяющим распространенность хронической болезни почек. Поскольку дисбиоз и нарушенная функция кишечника коррелируют с гипертонией, которая является ключевым фактором, способствующим прогрессированию ХБП, неудивительно, что изменения в составе кишечной микробиоты коррелируют с ХБП. У пациентов с ХБП 3-4 стадии по сравнению со здоровыми людьми наблюдается снижение количества культивируемых анаэробных бактерий в кале. Также известно об увеличении количества культивируемых аэробных бактерий в фекалиях пациентов с ХБП, еще не начавших диализ по сравнению с контрольной группой [47]. Дисбиоз кишечной микробиоты у пациентов с ХБП связан с повышением уровня уремических токсинов, что, в свою очередь, увеличивает прогрессирование ХБП.

В метаанализе Stanford J и др. сообщили, что 20 микробных таксонов в двух группах пациентов с заболеваниями почек отличались от таковых у здоровых людей. Например, у людей с заболеванием почек численность *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* и *Streptococcus* относительно увеличилась, а численность *Firmicutes*, *Prevotellaceae*, *Prevotella* и *Prevotella 9* снизилась [48]. Vaziri N.D. и др. обнаружили, что уремия глубоко изменяет состав микробиома кишечника. В упомянутом исследовании у пациентов с терминальной ХПН было значительно увеличено количество операционных таксономических единиц (ОТЕ), принадлежащих к семействам *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Halomonadaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae* и *Thiothrix*. Количество

же Prevotellaceae и Lactobacillaceae (представители здоровой микробиоты толстой кишки) было значительно снижено [49].

Количество аэробных бактерий, таких как Enterococci и Enterobacteriaceae, у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью выше, чем у здоровых людей [50]. По мере прогрессирования ХБП исследователи наблюдали значительное увеличение численности родов *Thalassospira*, *Akkermansia* и *Blautia*. В частности, *Akkermansia* положительно коррелирует с мочевиной и креатинином крови, что указывает на ее потенциал в качестве ценной диагностической или терапевтической мишени при ХБП. Более того, при ХБП микробиота, участвующая в метаболизме аскорбата и ароматических аминокислот, обогащена, что согласуется с наблюдаемым увеличением количества уремических токсинов у пациентов с ХБП [51].

По мнению некоторых исследователей, имеются веские основания полагать, что ось кишечник-метаболизм-почки играет существенную роль в скорости прогрессирования ХБП. Определенные микробы являются потенциальными биомаркерами первичной диагностики и прогноза ХБП и могут рассматриваться в качестве кандидатов для терапевтического воздействия на метаболиты кишечника и почек. ХБП ассоциирована с застоем и отеком кишечной стенки, замедлением кишечной трансмиссии, метаболическим ацидозом, снижением потребления железа и пищевых волокон, уменьшением плотных контактов между клетками (более 40 белков, входит в эти комплексы, наиболее хорошо изучены окклюдины, клаудины, молекулы клеточной адгезии семейства JAMs – Junctional adhesion molecules – и трицеллюлин, увеличением проницаемости кишечника и переносом продуктов метаболизма бактерий через кишечный барьер, что приводит к иммунному ответу и системному воспалению [50].

В крови также обнаружены элементы бактериальной ДНК. Так, Shah и др. сравнили микробиоту крови пациентов с ХБП и здоровых людей. Было обнаружено снижение разнообразия  $\alpha$  и отчетливые различия в таксономических профилях между двумя группами со значительным увеличением количества протеобактерий у пациентов с ХБП. Такое увеличение количества протеобактерий наблюдается и при других хронических заболеваниях, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания, что указывает на то, что воспаление, возникающее в результате транслокации кишечных бактерий в кровь, является общим механизмом, лежащим в основе этих заболеваний, что приводит к плеоморфным сдвигам в микробном профиле в целом. Снижение разнообразия микробиоты крови и повышенное содержание Proteobacteria могут быть факторами, способствующими прогрессированию ХБП [52]. Merino-Ribas и др. исследовали микробиом крови у пациентов, получающих перитонеальный диализ

(ПД) с сосудистой кальцификацией и без нее. Они обнаружили увеличение *Devosia* в крови пациентов с сосудистой кальцификацией. Последняя связана с высоким риском смертности у пациентов на ПД, что позволяет предположить, что *Devosia* может быть биомаркером или участвовать в прогрессировании заболевания [53]. Однако многие вопросы еще предстоит решить. Точное происхождение микробиоты крови еще окончательно не установлено. Источниками могут быть «дырявый» кишечный барьер, а также транслокация микробиоты из ротовой полости [54]. Более того, состояние печени и иммунной системы оказывают важное влияние на микробиом крови, что подчеркивает необходимость учета этих факторов в будущих исследованиях [55].

Исследования микробиоты мочи у пациентов с ХБП до сих пор находятся в зачаточном состоянии. Исследование с участием 77 пациентов с ХБП 3-5 ст. выявило уменьшение разнообразия микробиома средней порции мочи [56]. Возможным механизмом является изменение секреции уромодулина [56].

В последние годы в центре внимания оказалось производство КЦЖК кишечной микробиотой и модуляция воспалительной реакции и, как следствие, уменьшение повреждения почек [57]. Необходимо проведение масштабных исследований для оценки влияния микробов на снижение уровня нефротоксинов и улучшение результатов лечения пациентов с почечной патологией [58].

### Кишечная микробиота как источник уремических токсинов

Уремические ретенционные продукты – это молекулы, накапливающиеся в крови при нарушении выделительной функции почек. Некоторые из этих растворенных веществ в высоких концентрациях токсичны и широко известны как «уремические токсины» [59]. Было высказано предположение, что уремиические токсины способствуют повреждению клеток почечных канальцев, а перегрузка этими соединениями ускоряет гломерулярный склероз, тубулоинтерстициальное повреждение и, в итоге, приводит к прогрессированию почечной недостаточности [60].

На сегодняшний день Европейской рабочей группой по уремическим токсинам (EUTox) идентифицировано и классифицировано более 100 уремиических токсинов. EUTox разделяет уремиические токсины по физико-химическим характеристикам и поведению во время диализа на три группы:

- I) Низкомолекулярные и водорастворимые уремиические токсины (с молекулярной массой менее 500 Да), такие как мочевины, креатинин, триметиламин N-оксид (ТМАО).
- II) Среднемолекулярные уремиические токсины (пептиды с молекулярной массой более 500 Да), такие как бета-2-микроглобулин.

III) Связанные с белками уремиические токсины (УТСБ), которые плохо анализируются и образуются из ароматических аминокислот, таких как фенолы и индолы [61].

Микробиота кишечника является потенциальным источником уремиических токсинов. В этом обзоре мы коснемся некоторых из наиболее исследованных из них. Р-крезолсульфат (рКС), индоксилсульфат (ИС), индол-3-уксусная кислота (ИУК), ТМАО, и фенилацетиламин ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием ХБП и смертностью.

Повышению уровня УТСБ способствует усиленная ферментация белков кишечной флорой в сочетании со снижением почечной функции и имеет двунаправленный характер. У пациентов с ХБП время прохождения через толстую кишку увеличивается. Более того, переваривание белков в верхних отделах кишечника нарушается, что приводит к увеличению количества белка в толстой кишке на фоне нарушения нормальной моторики [62]. Недавнее исследование связало кишечную флору у пациентов с ХБП с уровнем уремиических токсинов. В этом исследовании численность *Escherichia* и *Shigella* положительно коррелировала с уровнем ИС в сыворотке; *Alistipes* положительно был связан с общим уровнем ИС и рКС [63].

Р-крезолсульфат представляет собой связанный на 90% с альбумином уремиический токсин. Он образуется из продукта метаболизма тирозина и фенилаланина кишечными бактериями – р-крезола, который, абсорбируясь из кишечника, подвергается сульфатированию в печени с помощью SULT1A1 (Сульфотрансфераза 1A1) с образованием р-крезолсульфата. Выведение осуществляется преимущественно путем канальцевой секреции переносчиками органических анионов базолатеральных мембран почечных канальцев. Повышенный уровень рКС коррелирует с ухудшением исходов у пациентов с ХБП. рКС оказывает провоспалительное, проапоптотическое и иммуносупрессивное действие, подавляет экспрессию ренопротективного антивозрастного гена *Klotho* на разных стадиях ХБП, что связано с прогрессированием ХБП и ее осложнений [64–66]. Schepers и др. впервые продемонстрировали провоспалительный эффект рКС, который действует за счет увеличения лейкоцитов, продуцирующих свободные радикалы и усиление окислительного стресса [64]. Исследования показали, что рКС может ингибировать выработку  $IFN-\gamma$  за счет уменьшения количества клеток *Th1* и продукции  $IL-12$  в макрофагах, подавляя тем самым иммунные ответы [67]. Механизмы иммуносупрессии могут способствовать развитию инфекции, включая сепсис, который является одной из основных причин смерти пациентов с терминальной ХПН. Немаловажным является также исследование, показавшее способность рКС ингибировать эффлюксные транспортеры MPR4

(белок множественной лекарственной устойчивости 4 и BCRP – белок резистентности рака молочной железы) в клетках проксимальных канальцев, что приводит к дальнейшему накоплению токсинов, включая сам рКС [68].

Индоксилсульфат является типичным уремиическим токсином, играющим важную роль в прогрессировании ХБП [69]. Индоксилсульфат и индол-3-уксусная кислота образуются в результате метаболизма триптофана. Триптофан метаболизируется в индол бактериальной триптофаназой (такими бактериями как *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Paracolobactrum coliforme*, *Achromobacter liquefaciens* и *Micrococcus aerogenes*), а индол гидроксилируется цитохромом P450 2E1 (CYP2E1) с образованием 3-гидроксииндола и впоследствии сульфатируется SULT1A1 с образованием индоксилсульфата. Он так же, как и рКС высоко связан с белками (на 93% с альбумином) и преимущественно экскретируется с мочой [70]. Было показано, что воздействие ИС на иммунные клетки способствует повреждению почек и сосудов у пациентов с ХБП. Производные триптофана являются лигандами арилуглеводородного рецептора, который экспрессируется на различных иммунных клетках и обеспечивает иммунную функцию [71]. ИС индуцирует моноциты человека вырабатывать интерлейкин  $IL-1\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ).  $IL-1\beta$  участвует в возникновении и прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза [72]. Кроме того, доказано, что  $IL-6$ , один из провоспалительных факторов, тесно связан с уровнем свободного ИС [73]. В экспериментах на мышах ИС также индуцирует адгезию и экстравазацию лейкоцитов, вызывая сосудистые нарушения [74]. ИС провоцирует и ускоряет клеточное старение посредством индукции белка p53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл), способствует фиброзу, индуцируя TGF- $\beta 1$  (трансформирующий фактор роста) и PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), и ингибирует пролиферацию в клетках проксимальных канальцев через NF- $\kappa B$  (транскрипционный ядерный фактор) [75].

Как производное триптофана, индол-3-уксусная кислота оказывает множественное воздействие на нейтрофилы, что может способствовать развитию инфекции. Продукция  $O_2$  и  $H_2O_2$ , активированная ИУК, приводит к гибели и значительным ультраструктурным изменениям культивируемых нейтрофилов [76]. ИУК повреждает ДНК нейтрофилов дозозависимым образом, что приводит к гибели нейтрофилов [77]. Подобно ИС, ИУК может поражать сосуды. Исследование продемонстрировало, что сывороточная ИУК имеет прогностическую ценность в отношении смертности и сердечно-сосудистых событий при ХБП [78].

Гипшуровая кислота, как следующий важный белково-связанный уремиический токсин (на 34% связана с альбумином), также синтезируется при участии ки-

печной микробиоты. Посредством множества фенольных реакций полифенолы пищи превращаются в бензойную кислоту, которая впоследствии после конъюгации с глицином в печени и почках с помощью глицин-N-ацилтрансферазы превращается в гишпуровую кислоту [79]. Механизмы патологического эффекта и токсичности гишпуровой кислоты изучены в настоящее время не так определенно, как у ИС и рКС. Предполагают, что она способствует прогрессированию фиброза почек, вызывая нарушения редокс потенциала по пути NRF2-KEAP1-CUL3 (фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2 – KeLx-подобный ECH-ассоциированный белок 1 – Куллин 3) [80].

ИС, рКС, ИУК и гишпуровая кислота имеют, как уже было описано, преимущественно почечный путь экскреции. В настоящее время не существует универсально подходящего метода заместительной почечной терапии (ЗПТ) для оптимального снижения всех УТСБ [81].

ТМАО – свободный водорастворимый циркулирующий уремический токсин, который играет роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [82]. Пищевые холин, L-карнитин, фосфатидилхолин и бетаин метаболизируются кишечными бактериями с образованием триметиламина (ТМА), который является предшественником ТМАО. Затем ТМА окисляется флаavin-содержащими монооксигеназами печени и превращается в ТМАО [83]. На самом деле существует два основных источника циркулирующих уровней ТМАО: во-первых, из рациона, во-вторых, из микробиоты кишечника [82]. Исследования *in vivo* показали, что диета с высоким содержанием жиров, пищевые добавки холина или ТМАО способствуют тубуло-интерстициальному фиброзу и увеличивают экспрессию профиброзных генов и маркеров повреждения почек. Кроме того, подобная диета повышает фосфорилирование Smad3, что указывает на взаимодействие ТМАО и профибротического пути TGF- $\beta$ 1/Smad3 [84-85]. В отличие от индоксилсульфата и P-крезолсульфата, ТМАО легко удаляется во время диализа.

Фенил-ацетил-глутамин – еще один продукт кишечной микробиоты, полученный в результате ферментации фенилаланина. Фенилаланин метаболизируется микробами до фенилуксусной кислоты, которая конъюгируется с глутамином и превращается в метил-глутамин.

Асимметричный диметил-аргинин (ADMA) является непротеиногенной аминокислотой (аминокислоты, которые не кодируются в природе и не встречаются в генетическом коде организмов), которая конкурентно ингибирует NOS (синтаза оксида азота) и, следовательно, продукцию NO (оксид азота). Встроенная в белок ADMA образуется путем посттрансляционного метилирования: две метильные группы помещаются на один из концевых атомов азота гуанидиногруппы аргинина в белках с помо-

щью семейства протенин-аргинин-метил-трансфераз. Около 20% ADMA выводится с мочой, остальное же подвергается метаболизму. ADMA в первую очередь метаболизируется диметиламиногидролазой-1 (DDAH-1) и -2 (DDAH-2) и аланин-глиоксилат-аминотрансферазой 2 (AGXT2). Почки играют центральную роль в метаболизме ADMA, поскольку DDAH-1 и -2 высоко экспрессируются в почках, а AGXT2 обнаруживается преимущественно в почках [86]. Повышенные уровни ADMA, наблюдаемые при ХБП, в основном объясняются снижением активности метаболических ферментов ADMA при ХБП, а не снижением прямой экскреции ADMA с мочой [87]. По некоторым исследованиям ADMA является прогностическим фактором у пациентов с ХБП. В настоящее время нет однозначного мнения насчет конкретного механизма влияния, циркулирующего ADMA на почечный фиброз и функцию почек [88]. Как ТМАО, фенил-ацетил-глутамин, так и ADMA выводятся во время диализа [89, 90].

Аммиак является конечным продуктом катаболизма белков, посредством орнитинового цикла аммиак превращается в мочевины. Уреаза кишечных бактерий расщепляет мочевины до аммиака и углекислого газа. Кроме того, аммиак может быть получен путем ферментации в толстой кишке аминокислот, таких как глутамин, треонин, серин и глицин. Аммиак и гидроксид аммония вызывают повреждение эпителиального барьера кишечника [91].

Поскольку УТСБ трудно устранить с помощью диализа, кишечную микробиоту можно использовать в качестве мишени для снижения токсичности даже на ранних стадиях ХБП, с целью замедления прогрессирования заболевания и снижения сердечно-сосудистых осложнений в будущем [92].

## Заболевания почек и микробиота

### IgA нефропатия

IgA-нефропатия (IgAN) – наиболее распространенный вариант гломерулонефрита с частотой встречаемости 25 случаев на 100 000 населения во всем мире [93]. Патогенез IgA нефропатии описан как многофакторный механизм, наиболее важным звеном которого является сверхпродукция aberrантно гликозилированного IgA1 [94]. При IgA нефропатии субпопуляция  $\gamma\delta$  T-лимфоцитов (популяция клеток с видоизмененным T-клеточным рецептором), которая представляет большинство T-клеток в нормальной слизистой оболочке кишечника, значительно снижена [95, 96]. Кроме того, у пациентов с IgA нефропатией наблюдаются высокие уровни сывороточного фактора активации B-клеток и лиганда, индуцирующего пролиферацию, оба из которых связаны с поддержанием толерогенных иммунных ответов на микробиоту [97]. Трансгенные мыши со сверхэкспрессией сывороточного фактора

активации В-клеток имеют мезангиальные отложения IgA наряду с высокими циркулирующими уровнями aberrантно гликозилированного полимерного IgA, которые связаны с IgA-связанными заболеваниями почек. Недавнее полногеномное ассоциативное исследование показало, что большинство локусов, связанных с IgA нефропатией, связаны с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями кишечника, поддержанием кишечного барьера и реакцией на кишечные патогены. Несколько исследований показали изменения кишечной микробиоты у пациентов с IgA нефропатией по сравнению со здоровыми людьми [98, 99]. Кроме того, при этой патологии отмечено увеличение количества бактерий, продуцирующих липополисахариды (ЛПС), таких как Sutterellaceae и Enterobacteriaceae [99]. Помимо индукции системного воспаления, ЛПС значительно ингибирует экспрессию mPNC core I  $\beta$ 3-Gal-T-специфического молекулярного шаперона (Cosmc) и приводят к метилированию Cosmc путем активации toll-подобного рецептора 4 [100]. Cosmc является критически важным молекулярным шапероном гликозилирования IgA1 [101]. Следовательно, снижение Cosmc может вызвать увеличение циркулирующего гликозилированного -IgA1. Накопленный гликозилированный IgA1 может стимулировать В-клетки к выработке IgG, что приводит к последовательному отложению иммунных комплексов IgG-гликозилированный-IgA1 в почках. Недавнее исследование выявило корреляцию между составом микробиоты кишечника и клиническими проявлениями IgA нефропатии, так показано увеличение количества *Escherichia-Shigella* и снижение количества *Bifidobacterium* у пациентов с тяжелой гематурией и протеинурией [102]. Увеличение относительной численности *Akkermansia muciniphila* было связано с более тяжелым течением заболевания. IgA1 дегликозилировался *A. muciniphila* как *in vitro*, так и в просвете кишечника мышей, что приводило к образованию неоэпитопов, которые распознавались аутореактивными IgG из сыворотки пациентов с IgA-нефропатией. У мышей, экспрессирующих человеческий IgA1 и человеческий Fc $\alpha$ -рецептор I, которые подверглись колонизации кишечника *A. muciniphila*, развился обостренный фенотип нефропатии IgA [103, 104]. По результатам другого исследования введение антибиотиков привело к уменьшению количества депозитов и предотвратило протеинурию на модели IgA нефрита у гуманизированной мыши [105]. Кроме того, уремические токсины, вырабатываемые несбалансированной кишечной флорой, вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов и вызывают последующее системное воспаление, что еще больше способствует прогрессированию IgA нефропатии [106]. В последние годы доказано, что трансплантация фекальной микробиоты положительно влияет на микробиологический баланс кишечника при

IgAN [107]. Проводятся исследования по оценке безопасности и эффективности ТФМ у пациентов с IgA нефритом. Описаны клинические кейсы первых положительных результатов ТФМ у пациентов с рефрактерным течением заболевания [108, 109].

Следовательно, микробиота кишечника имеет решающее значение для поддержания иммунного гомеостаза кишечника, а дефектная микросреда слизистой оболочки и несбалансированная микробиота кишечника могут быть важными факторами, способствующими развитию IgA нефропатии. Воздействие на микробиом кишечника может быть многообещающей стратегией предотвращения возникновения и прогрессирования IgA нефропатии.

### Диабетическая болезнь почек

Примерно у 30-40% пациентов с плохо контролируемым диабетом развивается диабетическая болезнь почек (ДБП), которая в последние годы является ведущей причиной ХБП и терминальной почечной недостаточности [110, 111]. Основными проявлениями ДБП является снижение почечной функции и/или альбуминурия. Ключевую роль в почечной дисфункции при классической ДБП играет активация PAC [112]. Основные метаболиты кишечной микробиоты, КЦЖК (ацетат, бутират, пропионат и D-лактат) участвуют в регуляции PAC [113]. Ацетат способен активировать «обонятельный» рецептор 78 (Olf78), который экспрессируется на юктагломерулярной афферентной артериоле, что приводит к высвобождению ренина и последующему повышению артериального давления [114]. Кроме того, ацетат активирует связанный с G-белком рецептор 43 (GPR43), вызывая нарушение гомеостаза холестерина, и способствуя накоплению липидов в интерстиции [115]. Активация GPR43 также опосредует резистентность к инсулину, что вызывает повреждение подоцитов и развитие альбуминурии [116, 117]. Важную роль в прогрессировании диабетической нефропатии играет инсулинорезистентность – повышение уровня инсулина активирует выработку ингибитора активатора плазминогена 1, вызывая тем самым расширение мезангиального матрикса и развитие фиброза [118].

Гипергликемия может нарушать кишечный барьер, что приводит к увеличению транслокации кишечной микробиоты и ее продуктов [119]. Увеличение количества этих метаболитов в крови оказывает негативное воздействие на пациентов. Например, повышение уровня провоспалительных цитокинов и воспаления может быть вызвано повышенным уровнем ЛПС. Более того, ЛПС связан с возникновением инсулинорезистентности [120].

Количество фенилсульфата (ФС), который является одним из УТСБ, синтезируемых при участии кишечной микробиоты, увеличивается в кровообращении у пациентов с ДБП [121]. Kikuchi K. с соавт.

в своей работе также продемонстрировали, что ФС оказывает множественные негативные эффекты, включая повреждение подоцитов, митохондриальную дисфункцию подоцитов и фиброз почек. Это исследование также предполагает, что уровни ФС могут служить прогностическим биомаркером прогрессирования альбуминурии у пациентов с начальной ДБП. Помимо повреждения почек, УТСБ также способствует развитию осложнений ДБП. Индоксил сульфат индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что указывает на его роль в развитии ССЗ у пациентов с ДБП. Данные систематических обзоров и метаанализов, основанные на результатах десятков работ по исследованию микробиоты при ДБП, не дают четких различий в альфа-разнообразии микробиоты кишечника на уровне типа и рода между ДБП и недиабетическими болезнями почек (НДБП). Однако анализ бета-разнообразия показал значительные различия между ДБП, НДБП и здоровым контролем [122]. Микробиота больных с ДБП была значительно обогащена *Actinobacteria* (тесно связана с продукцией ТМАО), на уровне рода *Hungatella*, *Bilophila* и *Escherichia* с уменьшением численности *Faecalibacterium*. Увеличение рода *Escherichia*, *Pseudobutyrvibrio* и *Dialister* положительно коррелировали со стадиями ХБП, уровнем ИС и рКС и идентифицированы как биомаркеры прогрессирующей ХБП [123]. Десятки исследований говорят о возможности воздействия на кишечную микробиоту больных с ДБП как базисной терапии СД. Например, прием эмпаглифлозина (перорального сахароснижающего препарата группы SGLT2i, ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа) повышал уровень бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Roseburia*, *Eubacterium* и *Faecalibacterium* и снижал уровень некоторых «вредных бактерий», включая *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* и *Hungatella* [124]. Применение бифидобактерий и лактобактерий улучшило резистентность к инсулину при сахарном диабете 2 типа (СД2) [125]. В целом, добавление к лечению про/пре/синбиотиков при ДБП потенциально улучшают показатели метаболических маркеров ХБП таких как сывороточный креатинин, мочевина, цистатин С, отношение альбумин/креатинин, острофазных белков [126-131].

### Микробиом у больных, получающих диализ

У пациентов, получающих диализ, имеет место хроническое воспаление на протяжении всего желудочно-кишечного тракта [132, 133]. У пациентов с ХБП 5Д, увеличивается количество уреазо- и уриказпродуцирующих бактерий. Это может быть связано с притоком циркулирующей мочевины и других токсинов в просвет кишечника, что способствует росту бактерий, экспрессирующих уреазу. Ограниче-

ние в рационе продуктов, богатых фосфором и калием, низкое потребление растительной клетчатки и симбиотических бактерий пациентами с ХБП еще больше изменяет бактериальный состав, ставя под угрозу выработку питательных веществ микробиотой, влияя на здоровье энтероцитов и приводя к росту микробной популяции, продуцирующей уремиические токсины. Исследования на животных продемонстрировали разрушение эпителиального барьера толстой кишки под действием бактериальной уреазы и локальное воспаление за счет продукции цитокинов. При этом важно, что млекопитающие не способны расщеплять мочевину [133]. Мочевина гидролизует микробной уреазой, образуя большое количество гидроксида аммония, который разрушает белки плотных соединений, вызывая нарушение целостности эпителиального барьера, и увеличивая таким образом кишечную проницаемость для микробных молекул, инициирующей системное воспаление [132]. Исследование кишечной ткани крыс с ХБП показало значительное снижение количества клаудина, окклюдина и ZO-1 (ключевых молекул плотного соединения эпителия) [133]. В то же время, измененный микробиом нарушает гармонию симбиотических бактерий и конкурирует с колоноцитами за КЦЖК, выступающих в качестве источника энергии, что может привести к нарушению целостности колоноцитов и повредить барьер слизистой оболочки за счет притока гранулоцитов и продукции цитокинов. Местное воспаление усиливает разрушение эпителиального барьера за счет стимуляции эндоцитоза белков плотных соединений [132]. Снижение экспрессии Nrf 2 (который является фактором транскрипции, регулирующим клеточную защиту от окислительных и токсических повреждений посредством экспрессии генов, играющих роль в реакции на окислительный стресс и детоксикацию лекарств) [134] может способствовать дальнейшему разрушению белков плотных соединений. В итоге происходит транслокация бактериальных производных, эндотоксинов и уремиических токсинов из просвета кишечника в кровь. Индуцированная ЛПС (компонентом клеточной стенки микроорганизмов) активация моноцитов/макрофагов и системное воспаление являются центральной парадигмой граммотрицательного сепсиса как такового, что может объяснить стойкое системное воспаление при ХБП [135]. Прогрессирование заболевания почек ведет к еще большему увеличению концентрации мочевины в сыворотке крови, к дальнейшему увеличению изменений в микробиоте кишечника и образованию таким образом порочного круга [132].

Молекулярные и клеточные механизмы развития синдрома уремии, несмотря на обширные исследования по этой теме, во многом остаются неясными, основная причина – огромный и постоянно расширяющийся список уремиических токсинов и растворенных веществ [134].

Инфекционные осложнения имеют место при обоих видах диализа (гемодиализ и перитонеальный диализ). Исследования показывают, что микробиота кишечника может являться источником инфекционных патогенов. Например, у пациентов, получающих ПД увеличивается количество *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* [136, 137]. Было обнаружено, что *Pseudomonas aeruginosa* связана примерно с 40% случаев инфицирования катетера, тогда как *Enterobacteriaceae* ответственны за 12% случаев перитонита у пациентов, получающих ПД [138, 139]. Более того, ДНК *Pseudomonas aeruginosa* обнаружена в крови из различных сосудистых доступов пациентов, получающих гемодиализ (ГД). В некоторых исследованиях почти у 21% пациентов на ГД была получена бактериальная ДНК в цельной крови (периферическая вена, артериовенозная фистула, центральный венозный катетер) в сравнении с отрицательным контролем [140]. Кишечный барьер у пациентов, получающих ПД скомпрометирован. Повышенное внутрибрюшинное давление способствует гипоперфузии кишечника [141]. Аналогичным образом, ГД всегда сопровождается снижением печеночной перфузии, что приводит к ишемии кишечника [142]. Последующая миграция бактерий и их метаболитов оказывает негативное влияние на пациентов, получающих ЗПТ. Вредное воздействие уремических токсинов на организм человека рассматривалось в контексте повреждения эндотелия, эпителиально-мезенхимального перехода и воспаления. Исследователи находят доказательства связи рКС с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью от всех причин у пациентов на ГД [143].

У пациентов, находящихся на диализе, часто наблюдаются запоры. Уменьшение количества комменсальных бактерий может способствовать возникновению запоров. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* ассоциированы с более быстрым транзитом через толстую кишку [144]. Их количество уменьшено у пациентов получающих ПД, что может оказывать негативное влияние на здоровье кишечника [145].

### Трансплантация почки

Пациенты с трансплантированной почкой помимо приема в базисном режиме иммуносупрессивной терапии, достаточно часто вынуждены получать антибактериальную терапию. Это в значительной мере сказывается как на микробиоте кишечника, так и мочевыводящих путей. Так в ряде исследований показано преобладание типа *Firmicutes* с резким снижением численности *Bacteroidetes* после трансплантации, что сопровождалось увеличением типа *Proteobacteria*, в т.ч. широкого спектра грамотрицательных патогенных штаммов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

*Enterobacter cloacae* и *Proteus Mirabilis* и др.) [146, 147]. Похожие изменения в виде увеличения численности *Proteobacteria* также наблюдаются у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника, колоректальным раком и синдромом раздраженного кишечника [148]. Приводятся данные о влиянии на микробиоту разных режимов иммуносупрессивной терапии, на основе эверолимуса или такролимуса, что оказывает селективное давление на определенные виды микроорганизмов [149]. Более того микробиота кишечника способна также влиять на дозировку такролимуса. В одном из исследований показано, что численность *Faecalibacterium prausnitzii* коррелировала с увеличением назначаемой дозы такролимуса [150]. В экспериментах на мышах показано, что схема иммуносупрессивной терапии преднизолон + ММФ + такролимус, помимо вышеуказанных изменений, приводила к резкому увеличению уропатогенного штамма *E. coli* 536 [151].

В целом данные литературы показывают, что дисбактериоз в большинстве случаев присутствует еще до трансплантации почки у пациентов с ХБП 5 ст. и не восстанавливается после, даже спустя более чем год [147].

## Потенциальные методы лечения

### Пробиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы. Основные механизмы благотворного воздействия пробиотиков на здоровье кишечника включает следующие механизмы: 1) иммуномодуляция, при которой определенные бактериальные штаммы могут оказывать противовоспалительное действие путем ингибирования передачи сигналов NF- $\kappa$ B [152]; 2) укрепление кишечного барьера, поскольку было показано, что лечение пробиотиками ингибирует изменения в плотных контактах [153]; и 3) устойчивость к патогенам, поскольку было показано, что *Bacillus subtilis* защищает эпителиальные клетки, препятствуя прикреплению и инвазии сальмонеллы [154]. Некоторые пробиотики секретируют бактериоцины, играющие противомикробную роль [155].

### Пребиотики

Пребиотики – это неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые улучшают здоровье человека, стимулируя рост комменсальных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [156]. Обычно пребиотики содержат резистентный крахмал, инулин и олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды [157]. Пребиотики метаболизируются кишечной микробиотой с образованием КЦЖК, которые, в свою очередь, оказывают благотворное воздействие, играя решающую роль

в обеспечении источником энергии микробиоты кишечника, регулируя pH в просвете кишечника и ингибируя рост патогенов [158]. Более того, галактоолигосахариды защищают разрушенный эпителий кишечника и ускоряют повторную сборку плотных контактов [159]. Лечение олигофруктозой инулина в течение четырех недель снижало уровень рКС в сыворотке крови у пациентов получающих ГД, причем эффект сохранялся не менее четырех недель [160]. Кроме того, связь между соотношением общего белка к общему количеству клетчатки и уровнями как ИС, так и рКС оказалась значимой [161].

Помимо неперевариваемых пищевых ингредиентов, для снижения уровня токсинов используются пероральные сорбенты. AST-120 – сорбент с пористыми углеродными частицами. В нескольких отчетах продемонстрировано его благотворное влияние на замедление прогрессирования ХБП. Исследование показало, что AST-120 снижает уровень ИС в сыворотке и уменьшает оксидативный стресс в миокарде крыс с ХБП [162]. Недавно Huang et al. продемонстрировали, что ИС может ингибировать митофагию и впоследствии вызывать повреждение кишечного барьера [96]. Митофагия играет защитную роль в здоровых клетках. Исследование также показало, что AST-120 способен защищать от митофагических нарушений и повреждений кишечного барьера на моделях мышей с ХБП [163]. Кроме того, эффективность AST-120 была продемонстрирована и в исследованиях на людях. Nakamura et al. включили в исследование пятьдесят пациентов с хронической почечной недостаточностью и оценили эффекты терапии AST-120. Результаты показали, что терапия AST-120 значительно снижает уровни IL-6 и протеинурии, а также замедляет повышение уровня креатинина сыворотки крови [164].

### Синбиотики

Синбиотики обладают совместным действием пребиотиков и пробиотиков, что имеет более высокую эффективность. В клинической практике применялись их многочисленные комбинации. Пробиотики способны высвобождать бактериоцины, которые ингибируют бактерии, участвующие в выработке p-крезола, тогда как пребиотики могут способствовать росту комменсальных бактерий [165]. В исследовании сообщалось об эффективности синбиотика, содержащего пробиотические штаммы и пребиотические волокна в снижении уровня p-крезола в сыворотке крови у пациентов с ХБП при приеме трижды в день в течение четырех недель [166]. Другое одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное перекрестное исследование показало, что синбиотики значительно снижают сывороточный рКС, но не ИС

у пациентов с ХБП [167]. Более того, синбиотики могут увеличивать количество *Bifidobacterium* и уменьшать количество *Ruminococcaceae* в микробном сообществе [167]. Недавно было показано, что синбиотики уменьшают дисбактериоз, количество фекального индола и замедляют прогрессирование ХБП на крысиных моделях ХБП [168].

### Диетические мероприятия

В настоящее время существует общепринятая гипотеза, суть которой заключается в том, что диета с высоким содержанием белка может быть вредной для почек [169]. Основные механизмы включают гиперфильтрацию в почках и усиление почечной экспрессии TNF- $\alpha$  и IL-6 [170, 171]. В ходе Singapore Chinese Health Study обнаружено, что риск терминальной ХПН возрастает при увеличении потребления красного мяса [172]. Более того, фосфаты, содержащиеся в большинстве продуктов с высоким содержанием белка, изменяют уровень фосфатов сыворотки крови на ранних стадиях ХБП [173]. Напротив, ограничение белка может замедлить склерозирование почечной ткани [174]. Поэтому многие эксперты рекомендуют пациентам с ХБП низкобелковую диету с преобладанием растительной пищи [175]. В метаанализе исследователи обнаружили, что у пациентов с ХБП смертность была ниже при соблюдении здоровой диеты, богатой фруктами и овощами, рыбой, бобовыми, крупами, цельнозерновыми продуктами и клетчаткой, с уменьшением количества красного мяса и продуктов, содержащих натрий и рафинированный сахар. Кроме того, диета с высоким содержанием клетчатки стимулирует рост полезных бактерий, таких как *Bacteroidetes*, способных производить КЦЖК [176].

### Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) включает перенос кишечной микробиоты от здорового донора пациенту путем введения донорских фекалий пациенту. Целью является восстановление нарушенной микробиоты кишечника. Терапевтические эффекты ТФМ были впервые продемонстрированы при лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* (CDI) [177]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешает применение ТФМ при CDI, не поддающейся стандартному лечению. Появляется все больше сообщений об эффективности ТФМ при других заболеваниях [178]. Исследование показало, что ТФМ может снижать альбуминурию и модулировать почечный фенотип у гуманизированных мышей с IgA нефропатией, получавших антибиотики [107].

Изучаются также и неблагоприятные события при ТФМ. Систематический анализ случаев, опубликованных в период с 1983 по 2015 год, показал, что общая частота неблагоприятных событий составила 28,5% (310/1089) [179]. Большинство из них были легкими, включая дискомфорт в животе, диарею, преходящую лихорадку, тошноту, рвоту и запор. Результаты показывают, что ТФМ в целом безопасна. Однако сообщалось о редких тяжелых неблагоприятных событиях, таких как тяжелые инфекции и рецидив воспалительных заболеваний кишечника, летальный исход. Риск инфекций связан с невозможностью скрининга латентной инфекции доноров [179]. Поэтому FDA выпустило предупреждение о риске ТФМ [180]. Для оценки краткосрочных и долгосрочных рисков и эффективности ТФМ необходимы дополнительные тщательные исследования.

## Проблемы и перспективы

Современные методы лечения направлены на снижение уровня УТСБ и регулирование дисбактериоза посредством соблюдения диеты и приема синбиотиков. Однако эти методы лечения ограничены особенностями образа жизни, питания, возрастом и приемом лекарств. Следовательно, существует необходимость создания персонализированных терапевтических стратегий. Для получения клинически значимых результатов также необходимо долгосрочное и непрерывное наблюдение. Несмотря на имеющиеся проблемы, микробиота кишечника пациентов с ХБП представляет собой интересную область исследований. Дальнейшее изучение микробиома и использование полученных знаний в клинической практике обещает улучшить результаты лечения пациентов с ХБП.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.*

*None of the authors have conflicts of interest.*

### Вклад авторов:

Е.В.Ш. – концепция и дизайн, окончательное редактирование; Ч.С.П., С.М.С. – концепция и дизайн; С.А.Б. – дизайн, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Т.А.М. – написание исходного варианта текста, сбор и анализ литературных данных; И.А.Ф., Д.А.Т. – написание текста статьи.

### Author's contribution:

E.V.S. – concept and design, final editing; C.S.P., S.M.S. – concept and design; S.A.B. – design, collection and analysis of literary data, writing the text of the article; T.A.M. – writing the original version of the text, collecting and analyzing literary data; I.A.F. and D.A.T. – writing the text of the article.

### Информация об авторах:

**Шутов Евгений Викторович** – доктор медицинских наук, руководитель межклубного нефрологического центра ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: shutov\_e\_v@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

**Большаков Степан Алексеевич** – младший научный сотрудник, врач-терапевт ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: my@stepan-bolshakov.ru <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

**Макарова Татьяна Александровна** – врач-нефролог ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: tmakarova24@icloud.com <https://orcid.org/0009-0002-8610-3950>

**Федосеева Ирина Анатольевна** – врач-нефролог ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: fedosseeva-irina@mail.ru <https://orcid.org/0009-0001-0960-1844>

**Теплюк Дарья Андреевна** – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: teplyouk@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>

**Павлов Чавдар Савович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» e-mail: chpavlov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

**Сороколетов Сергей Михайлович** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru (no ORCID)

### Author's information:

**Evgeny V. Shutov**, e-mail: shutov\_e\_v@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

**Stepan A. Bolshakov**, e-mail: my@stepan-bolshakov.ru <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

**Tatyana A. Makarova**, e-mail: tmakarova24@icloud.com <https://orcid.org/0009-0002-8610-3950>

**Irina A. Fedoseeva**, e-mail: fedosseeva-irina@mail.ru <https://orcid.org/0009-0001-0960-1844>

**Dar'ya A. Teplyuk**, e-mail: teplyouk@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>

**Chavdar S. Pavlov**, e-mail: chpavlov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

**Sergey M. Sorokoletov**, e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru (no ORCID)

## Список литературы

1. Jandhyala S., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21:8787-8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
2. Ley R., Peterson D., Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006. 124:837-848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
3. Ramezani A., Raj D. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25:657-670. doi: 10.1681/ASN.2013080905
4. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016. 14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
5. Kuczynski J., Lauber C., Walters W. et al. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet.* 2012. 13:47-58. doi: 10.1038/2Fnrng3129
6. Conlan S., Kong H., Segre J. Species-level analysis of DNA sequence data from the NIH Human Microbiome Project. *PLoS One.* 2012. 7(10):e47075. doi: 10.1371/journal.pone.0047075.
7. Peterson J., Garges S., Giovanni M. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009. 19:2317-2323. doi: 10.1101/2Fgr.096651.109
8. Blaser M. Harnessing the power of the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010. 107:6125-6126. doi: 10.1073/2Fpnas.1002112107
9. Grice E., Segre J. The human microbiome: our second genome. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2012. 13:151-170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814
10. Ursell L., Clemente J., Rideout J. et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. 129:1204-1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
11. Johnson C., Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 2012. 129:950-960. doi: 10.1542/peds.2011-2736.
12. Choo J., Leong L., Rogers G. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. *Sci Rep.* 2015. 17:5:16350. doi: 10.1038/srep16350.
13. Clooney A., Fouly F., Sleator R. et al. Comparing Apples and Oranges?: Next Generation Sequencing and Its Impact on Microbiome Analysis. *PLoS One.* 2016. 11(2):e0148028. doi: 10.1371/journal.pone.0148028.
14. Han D., Gao P., Li R. et al. Multicenter assessment of microbial community profiling using 16S rRNA gene sequencing and shotgun metagenomic sequencing. *Journal of Advanced Research.* 2020. 26:111-121. doi: 10.1016/j.jare.2020.07.010.
15. Lim M., Song E., Kim S. et al. Comparison of DNA extraction methods for human gut microbial community profiling. *Systematic and applied microbiology. Syst Appl Microbiol.* 2018. 41(2):151-157. doi: 10.1016/j.syapm.2017.11.008.
16. Sinha R., Abu-Ali G., Vogtmann E. et al. Quality Control (MBQC) project consortium. *Nat Biotechnol.* 2017 Nov;35(11):1077-1086. doi: 10.1038/nbt.3981.
17. Watson E., Giles J., Scherer B. et al. Human faecal collection methods demonstrate a bias in microbiome composition by cell wall structure. *Scientific Reports.* 2019. 9(1):16831. doi: 10.1038/s41598-019-53183-5.
18. Tourlousse D., Narita K., Miura T. et al. Validation and standardization of DNA extraction and library construction methods for metagenomics-based human fecal microbiome measurements. *Microbiome.* 2021. 9(1):95. doi: 10.1186/s40168-021-01048-3.
19. Yang F., Sun J., Luo H. et al. Assessment of fecal DNA extraction protocols for metagenomic studies. *GigaScience.* 2020. № 7 (9). C. 1-12. doi: 10.1093/gigascience/giaa071
20. Ye S., Siddle K., Park D. et al. Benchmarking Metagenomics Tools for Taxonomic Classification. *Cell.* 2019. № 4 (178). C. 779. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.010
21. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019. 7:14. doi:10.3390/microorganisms7010014.
22. Auchtung, T., Fofanova Y., Stewart J. et al. Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere.* 2018. 3(2):e00092-18. doi: 10.1128/mSphere.00092-18.
23. Lozupone C., Stombaugh J., Gordon J. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012. 489:220-230. doi: 10.1038/nature11550.
24. Flint H., Scott K., Louis P. et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. 9:577-589. doi: 10.1038/nrgastro.2012.156.
25. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017. 81:e00036-00017. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
26. Yatsunenkov T., Rey F., Manary M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012. 486:222-227. doi: 10.1038/nature11053
27. Guigoz Y., Doré J., Schiffrin E. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008. 11:13-20. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f2bdf.
28. Wu G., Chen J., Hoffman C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011. 334:105-108. doi: 10.1126/science.1208344
29. Ou J., Carbonero F., Zoetendal E. et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. 98:111-120. doi: 10.3945/ajcn.112.056689
30. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011. № 7346 (473). C. 174. doi: 10.1038/nature09944.
31. Costea P., Hildebrand F., Manimozhayan A. et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature microbiology.* 2018. № 1 (3). C. 8. doi: 10.1038/s41564-017-0072-8.
32. Bulygin I., Shatov V., Rykachevskiy A et al. Absence of enterotypes in the human gut microbiomes reanalyzed with non-linear dimensionality reduction methods. *PeerJ.* 2023. (9). doi:10.7717/peerj.15838.
33. Chen T., Long W., Zhang C. et al. Fiber-utilizing capacity varies in Prevotella- versus Bacteroides-dominated gut microbiota. *Scientific Reports.* 2017. № 1 (7). doi:10.1038/s41598-017-02995-4.

34. Cheng M., Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019. № 1 (17). С. 4. doi:10.1016/j.gpb.2018.02.004.
35. Minot S., Bryson A., Cheboud C. et al. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. 110:12450-12455. doi:10.1073/pnas.1300833110
36. Iliev I.D., Leonardi I. Fungal dysbiosis: immunity and interactions at mucosal barriers. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 17:635-646. doi:10.1038/nri.2017.55
37. Kamada N., Chen G., Inohara N. et al. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. *Nature immunology*. 2013. № 7 (14). С. 685. doi:10.1038/ni.2608.
38. Panda S., Guarnier F., Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2014. № 4 (14). С. 290-299. doi:10.2174/1871530314666140714120744.
39. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.* 2014. 28:1221-1238. doi:10.1210/me.2014-1108
40. Salvadori M., Tsalouchos A. Microbiota, renal disease and renal transplantation. *World J. Transplant.* Baishideng Publishing Group Inc, 2021. Vol. 11, № 3. P. 16. doi:10.5500/wjt.v11.i3.16.
41. Gao Y., Li W., Huang X. et al. Advances in Gut Microbiota-Targeted Therapeutics for Metabolic Syndrome. *Microorganisms*. 2024. 12(5):851. doi:10.3390/microorganisms12050851.
42. Farabod K., Slouba E., Gerts A. et al. The Effects of Diet Intervention on the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024. 16(3):e56737. doi:10.7759/cureus.56737
43. Liu X., Liu D., Tan C. et al. Gut microbiome-based machine learning for diagnostic prediction of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023. 23(1):294. doi:10.1186/s12911-023-02402-1
44. Simenboff L., Dunn R., Zollner G. et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Miner Electrolyte Metab.* 1996; 22:92-96.
45. Wu W., Gao S., Chou C., et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease. *Theranostics*. 2020. 10:5398-5411. doi:10.7150/thno.41725
46. AlKhodor S., Shatat F. Gut microbiome and kidney disease: A bidirectional relationship. *Pediatr. Nephrol.* 2017. 32:921-931. doi:10.1007/s00467-016-3392-7
47. Yang T., Richards E., Pepine C. et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018. 14:442-456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2
48. Stanford J., Charlton K., Stefoska-Needham A. et al. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol.* 2020. 21:215. doi:10.1186/s12882-020-01805-w
49. Vaziri N., Wong J., Pahl M et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013. 83:308-315. doi:10.1038/ki.2012.345
50. Chen Y., Chen D., Chen L. et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J. Transl. Med.* 2019. 17:5. doi:10.1186/s12967-018-1756-4
51. Ren Z., Fan Y., Li A. et al. Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease. *Adv Sci.* 2020. 7:2001936. doi:10.1002/advs.202001936.
52. Shab B., Allegretti S., Nigwekar U. et al. Blood microbiome profile in CKD: a pilot study. *CJASN.* 2019. 14:692-701. doi:10.2215/CJN.12161018.
53. Merino-Ribas A., Aranjó R., Pereira L., et al. Vascular calcification and the gut and blood microbiome in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis: a pilot study. *Biomolecules*. 2022. 12:867. doi:10.3390/biom12070867
54. Sciarra F., Franceschini E., Campolo F., et al. The diagnostic potential of the human blood microbiome: are we dreaming or awake? *Int J Mol Sci.* 2023. 24:10422. doi:10.3390/ijms241310422
55. Lelouvier B., Servant F., Païssé S. et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: a pilot analysis. *Hepatology*. 2016. 64:2015-27. doi:10.1002/hep.28829.
56. Kramer H., Kuffel G., Thomas-White K., et al. Diversity of the midstream urine microbiome in adults with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2018. 50:1123-30. doi:10.1007/s11255-018-1860-7.
57. Magliocca G., Mone P., Di Iorio R. et al. Short-chain fatty acids in chronic kidney disease: focus on inflammation and oxidative stress regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. doi:10.3390/ijms23105354
58. Castillo-Rodriguez E., Fernandez-Prado R., Esteras R. et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)*. 2018. 10(7):300. doi: 10.3390/toxins10070300.
59. Popkov V., Zharikova A., Demchenko E. et al. Gut microbiota as a source of uremic toxins. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. doi:10.3390/ijms23010483
60. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin. Pract.* 2014. 128:303-311. doi:10.1159/000369817
61. Cunha R., Azevedo C., Falconi C. et al. The interplay between uremic toxins and albumin, membrane transporters and drug interaction. *Toxins*. 2022. 14:177. doi:10.3390/toxins14030177
62. Evenepoel P, Meijers B., Bammens B. et al. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int.* 2009. 76:S12-S19. doi:10.1038/ki.2009.402.
63. Wu L., Lin C., Chang L. et al. Gut microbiota as diagnostic tools for mirroring disease progression and circulating nephrotoxin levels in chronic kidney disease: discovery and validation study. *Int J Biol Sci.* 2020. 16:420-434. doi:10.7150/ijbs.37421.
64. Schepers E., Meert N., Glorieux G. et al. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22(2):592-596. doi: 10.1093/ndt/gfl584
65. Poveda J., Sanchez-Nino M., Glorieux G. et al. P-Cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2014. 29(1):56-64. doi:10.1093/ndt/gft367.
66. Sun C., Chang S., Wu M. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int. Elsevier.* 2012. Vol. 81, № 7. P. 640-650. doi:10.1038/

ki.2011.445.

67. *Shiba T., Kawakami K., Sasaki T. et al.* Effects of intestinal bacteria-derived p-cresyl sulfate on Th1-type immune response in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014. 274:191-199. doi:10.1016/j.taap.2013.10.016.

68. *Mutsaers H., Caetano-Pinto P., Seegers A. et al.* Proximal tubular efflux transporters involved in renal excretion of p-cresyl sulfate and p-cresyl glucuronide: Implications for chronic kidney disease pathophysiology. *Toxicol. Vitro. Pergamon*, 2015. Vol. 29, № 7. P. 1868-1877. doi:10.1016/j.tiv.2015.07.020.

69. *Tan X., Cao X., Zou J. et al.* Indoxyl sulfate, a valuable biomarker in chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial. Int.* 2017. 21:161-167. doi:10.1111/hdi.12483

70. *Enomoto A., Takeda M., Tojo A. et al.* Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol. Lippincott Williams and Wilkins.* 2002. 13(7):1711-1720. doi:10.1097/01.asn.0000022017.96399.b2.

71. *Stockinger B., Meglio P., Gialitakis M. et al.* The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2014. 32:403-432. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120245.

72. *Lemos D., McMurdo M., Karaca G. et al.* Interleukin-1 $\beta$  activates a MYC-dependent metabolic switch in kidney stromal cells necessary for progressive tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29:1690-1705. doi:10.1681/ASN.2017121283.

73. *Lee C., Kuo C., Chen Y. et al.* Factors associated with blood concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol in patients undergoing peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international. J Int Soc Peritoneal Dialysis.* 2010. 30:456-463. doi:10.3747/pdi.2009.00092.

74. *Pletinck A., Glorieux G., Schepers E. et al.* Protein-bound uremic toxins stimulate crosstalk between leukocytes and vessel wall. *J Am Soc Nephrol.* 2013. 24(1981):1994. doi:10.1681/ASN.2012030281.

75. *Shimizu H., Bolati D., Adijiang A. et al.* NF- $\kappa$ B plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expression, and inhibition of proliferation in proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*, 2011. 301(5):1201-1212. doi:10.1152/ajpcell.00471.

76. *de Melo M., Curi T., Miyasaka C. et al.* Effect of indole acetic acid on oxygen metabolism in cultured rat neutrophil. *General Pharmacol Vascul Syst.* 1998. 31:573-578. doi:10.1016/s0306-3623(98)00032-9.

77. *Salopek-Sondi B., Piljac-Zegarac J., Magnus V. et al.* Free radical-scavenging activity and DNA damaging potential of auxins IAA and 2-methyl-IAA evaluated in human neutrophils by the alkaline comet assay. *J Biochem Mol Toxicol.* 2010. 24:165-173. doi:10.1002/jbt.20323.

78. *Dou L., Sallée M., Cerini C. et al.* The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26:876-887. doi:10.1681/ASN.2013121283.

79. *Pallister T., Jackson M., Martin T. et al.* Hippurate as a metabolomic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Sci. Reports* 2017 71. Nature Publishing Group, 2017. 7(1):1-9. doi:10.1038/s41598-017-13722-4.

80. *Sun B., Wang X., Liu X. et al.* Hippuric Acid Promotes Renal Fibrosis by Disrupting Redox Homeostasis via Facilitation of NRF2-KEAP1-CUL3 Interactions in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants* 2020. 9(9):783. doi: 10.3390/antiox9090783.

81. *Saar-Kovrov V., Zidek W., Orth-Alampour S. et al.* Reduction of protein-bound uremic toxins in plasma of chronic renal failure patients: A systematic review. *J. Intern. Med. John Wiley & Sons, Ltd*, 2021. 290(3):499-526. doi:10.1111/joim.13248

82. *Manor O., Zubair N., Conomos M. et al.* A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Rep.* 2018. 24:935-946. doi:10.1016/j.celrep.2018.06.096

83. *Lakshmi G., Yadav A., Mehlawat N. et al.* Gut microbiota derived trimethylamine N-oxide (TMAO) detection through molecularly imprinted polymer based sensor. *Sci. Rep.* 2021. 11:1338. doi:10.1038/s41598-020-80122-6

84. *Tang W., Wang Z., Kennedy D. et al.* Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ. Res. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown.* 2015. 116(3):448-455. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.

85. *Sun G., Yin Z., Liu N. et al.* Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun. Academic Press.* 2017. 493(2):964-970. doi:10.1016/j.bbrc.2017.09.108.

86. *Tain Y., Hsu C.* Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2017. 9(3):92. doi:10.3390/toxins9030092.

87. *Caglar K., Yilmaz M., Sonmez A. et al.* ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int. Elsevier.* 2006. 70(4):781-787. doi:10.1038/sj.ki.5001632.

88. *Eiselt J., Rajdl D., Racek J. et al.* Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease - a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Press. Res. S. Karger AG.* 2014. 39(1):50-57. doi:10.1159/000355776.

89. *Zhang D., Liu J., Liu S. et al.* The differences of asymmetric dimethylarginine removal by different dialysis treatments. *Ren. Fail. Ren Fail.* 2010. 32(80):935-940. doi:10.3109/0886022X.2010.502281.

90. *Yu F., Feng X., Li X. et al.* Gut-derived metabolite phenylacetylglutamine and white matter hyperintensities in patients with acute ischemic stroke. *Front. Aging Neurosci.* 2021. 13675158. doi:10.3389/fnagi.2021.675158

91. *Ramezani A., Massy Z., Meijers B. et al.* Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am. J. Kidney Dis.* 2016. 67:483-498. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.027.

92. *Gryp T., Vanholder R., Vanechoutte M. et al.* p-Cresyl Sulfate. *Toxins.* 2017. 9(2):52. doi:10.3390/toxins9020052.

93. *Wyatt R., Julian B.* IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013. 368:2402-2414. doi:10.1056/NEJMra1206793

94. *Suzuki H., Kiryluk K., Novak J. et al.* The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011. 22:1795-1803. doi:10.1681/ASN.2011050464

95. *Floege J., Feehally J.* The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2016. 12(3):147-56. doi:10.1038/nrneph.2015.208.

96. Olive C., Allen A., Harper S. et al. Expression of the mucosal Y T cell receptor V region repertoire in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1997. 52(4):1047-1053. doi:10.1038/ki.
97. McCarthy D., Julie K., Cheryl W. et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011. 121(10):3991. doi:10.1172/JCI45563
98. Hu X., Du J., Xie Y. et al. Fecal microbiota characteristics of Chinese patients with primary IgA nephropathy: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2020. 21:97. doi:10.1186/s12882-020-01741-9
99. De Angelis M., Montemurno E., Piccolo M. et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin a nephropathy (IgAN) PLoS ONE. 2014. 9:e99006. doi:10.1371/journal.pone.0099006
100. Qin W., Zhong X., Fan J. et al. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transpl Off Publ Eur Dialysis Transpl Assoc Eur Renal Assoc.* 2008. 23:1608-1614. doi:10.1093/ndt/gfm781.
101. Ju T., Cummings R. A unique molecular chaperone Cosmc required for activity of the mammalian core 1 beta 3-galactosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002. 99:16613-16618. doi:10.1073/pnas.262438199.
102. Zhong Z., Tan J., Tan L. et al. Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese population. *Int Immunopharmacol.* 2020. 89:107085. doi:10.1016/j.intimp.2020.107085
103. Gleeson P., Benech N., Chemouny J. et al. The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science.* 2024. 16(740):eadl6149. doi:10.1126/scitranslmed.adl6149.
104. Zhu Y., He H., Sun W. et al. IgA nephropathy: gut microbiome regulates the production of hypoglycosylated IgA1 via the TLR4 signaling pathway. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2024. gfae052. doi:10.1093/ndt/gfae052.
105. Chemouny J., Gleeson P., Abbad L. et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin a nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transpl.* 2019. 34(1135):1144. doi:10.1093/ndt/gfy323.
106. Han L., Fang X., He Y. et al. Forefronts symposium iga nephropathy, the gut microbiota, and gut-kidney crosstalk. *Kidney Int Rep.* 2016. 1(3):189-96. doi:10.1016/j.ekir.2016.08.002
107. Lauriero G., Abbad L., Vacca M. et al. Fecal Microbiota Transplantation Modulates Renal Phenotype in the Humanized Mouse Model of IgA Nephropathy. *Front. Immunol. Frontiers Media S.A.,* 2021. 12:694787. doi:10.3389/fimmu.2021.694787.
108. Zhi W., Song W., Abdi Y. et al. Fecal Capsule as a Therapeutic Strategy in IgA Nephropathy: A Brief Report. *Front. Med. Frontiers Media S.A.* 2022. 9:914250. doi:10.3389/fmed.2022.914250.
109. Zhao J., Bai M., Yang X. et al. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports. *Ren. Fail. Taylor & Francis.* 2021. 43(1):928. doi:10.1080/0886022X.2021.1936038.
110. Xie Y., Bowe B., Mokdad A. et al. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018. 94(567):581. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011.
111. Gross J., de Azevedo M., Silveiro S. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005. 28(164):176. doi:10.2337/diacare.28.1.164.
112. Urushibara M., Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2017. 32(1471):1479. doi:10.1007/s00467-016-3449-7
113. Chen-chen L., Ze-bo H., Wang R. et al. Gut microbiota dysbiosis-induced activation of the intrarenal renin-angiotensin system is involved in kidney injuries in rat diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2020. 41(1111):1118. doi:10.1038/s41401-019-0326-5
114. Pluznick J., Protzko R., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci.* 2013. 110:4410-4415. doi:10.1073/pnas.1215927110
115. Hu Z., Lu J., Chen P. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota mediates tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy via the disruption of cholesterol homeostasis. *Theranostics.* 2020. 10:2803-2816. doi:10.7150/thno.40571
116. Lu J., Chen P., Zhang J. et al. GPR43 deficiency protects against podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy through the restoration of AMPK $\alpha$  activity. *Theranostics.* 2021. 11:4728-4742. doi:10.7150/thno.56598
117. Dai H., Liu Q., Liu B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2017. 2017:2615286. doi:10.1155/2017/2615286
118. Najafian B., Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009. 83(1):1-8. doi:10.1016/j.diabres.2008.08.024.
119. Thaiss C., Levy M., Grosheva I. et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science.* 2018. 359:1376-1383. doi:10.1126/science.aar3318.
120. Cani P., Amar J., Iglesias M. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007. 56:1761-1772. doi:10.2337/db06-1491.
121. Kikuchi K., Saigusa D., Kanemitsu Y. et al. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun.* 2019. 10:1-17. doi:10.1038/s41467-019-09735-4.
122. Han S., Chen M., Cheng P. et al. A systematic review and meta-analysis of gut microbiota in diabetic kidney disease: Comparisons with diabetes mellitus, non-diabetic kidney disease, and healthy individuals. *Front. Endocrinol. (Lausanne). Frontiers Media S.A.* 2022. 13:1018093. doi:10.3389/fendo.2022.1018093.
123. Wu I., Lin L., Chang L. et al. Gut Microbiota as Diagnostic Tools for Mirroring Disease Progression and Circulating Nephrotoxin Levels in Chronic Kidney Disease: Discovery and Validation Study. *Int. J. Biol. Sci. Ivyspring International Publisher.* 2020. 16(3):420. doi:10.7150/ijbs.37421
124. Deng X., Zhang C., Wang P. et al. Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society.* 2022. 107(7):1888. doi:10.1210/clinem/dgac210.
125. Iatcu C., Steen A., Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. *Nutrients.* 2022. 14:166. doi:10.3390/nu14010166

126. Paul P, Kaul R, Chaari A. Renal Health Improvement in Diabetes through Microbiome Modulation of the Gut–Kidney Axis with Biotics: A Systematic and Narrative Review of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Mol. Sci.* MDPI. 2022. 23(23):14838. doi:10.3390/ijms232314838.
127. Abdollahi S., Mesgkini F, Clark C. et al. The effect of probiotics/synbiotics supplementation on renal and liver biomarkers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* Cambridge University Press. 2022. 128(4):625-635. doi:10.1017/S0007114521003780.
128. Tarrabi M., Namjoo I, Borzoo-Isfahani M. et al. Can Probiotics Supplementation Improve Glycemic and Renal Status in Diabetic Nephropathy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Endocrine, Metab. Immune Disord. - Drug Targets.* Bentham Science Publishers. 2021. 22(1):143-158. doi:10.2174/1871530321666210121154037.
129. Dai Y., Quan J., Xiong L. et al. Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* Taylor & Francis. 2022. 44(1):862-880. doi:10.1080/0886022X.2022.2079522.
130. Wei T., Na L., Yingying F. et al. Effect of probiotics supplementation on the risk of disease progression in elderly with diabetic nephropathy. *Chinese J. Microecol. Chinese Journal of Microecology.* 2020. 32(5):570-574.
131. Wang H., Wang D., Song H. et al. The effects of probiotic supplementation on renal function, inflammation, and oxidative stress in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mater. Express.* American Scientific Publishers. 2021. 11(7):1122-1131.
132. Lau W., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015. 130:92-98. doi:10.1159/000381990
133. Lau W., Vaziri N. The leaky gut and altered microbiome in chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2017. 27:458-461. doi:10.1053/j.jrn.2017.02.010
134. He F., Ru X., Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21:4777. doi:10.3390/ijms21134777
135. Stearns-Kurosawa D., Osuchowski M., Valentine C. et al. The Pathogenesis of Sepsis. *Annu. Rev. Pathol.* NIH Public Access. 2011. 6:19-48. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130327.
136. Wang L., Lai H., Yu C. et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol.* 2012. 78:1107-1112. doi:10.1128/AEM.05605-11
137. Simões-Silva L., Araujo R., Pestana M. et al. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacol Res.* 2018. 130:143-151. doi:10.1016/j.phrs.2018.02.011
138. Juergensen P., Finkelstein F., Brennan R. et al. Pseudomonas peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis: a six-year study. *Am J Kidney Dis.* 1988. 11:413-417. doi:10.1016/s0272-6386(88)80054-4
139. Szeto C., Chow V., Chow K. et al. PK-T enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. *Kidney Int.* 2006. 69(1245):1252. doi:10.1038/sj.ki.5000037
140. Bossola M., Sanguinetti M., Scribano D. et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *CJASN.* 2009. 4:379-385. doi:10.2215/CJN.03490708
141. Imbolz A., Koomen G., Struijk D. et al. Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int.* 1993. 44:1078-85. doi:10.1038/ki.1993.351.
142. Ribitsch W., Schneditz D., Franssen C. et al. Increased hepato-splanchnic vasoconstriction in diabetics during regular hemodialysis. *PLoS ONE.* 2015. 10:e0145411. doi:10.1371/journal.pone.0145411
143. Wu I., Hsu K., Hsu H. et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients—a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transpl Off Publ Eur Dialysis Transpl Assoc Eur Renal Assoc.* 2012. 27:1169-75. doi:10.1093/ndt/gfr453
144. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2016. 150:367-379. e361. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.005.
145. Quigley E.M.M. The enteric microbiota in the pathogenesis and management of constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011. 25:119-26. doi:10.1016/j.bpg.2011.01.003.
146. Lee J., Muthukumar T., Dadhania D. et al. Gut Microbial Community Structure and Complications Following Kidney Transplantation: A Pilot Study. *Transplantation.* NIH Public Access. 2014. 98(7):697. doi:10.1097/TP.0000000000000370.
147. Swarte J., Douwes R., Hu S. et al. Characteristics and Dysbiosis of the Gut Microbiome in Renal Transplant Recipients. *J. Clin. Med.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2020. 9(2):386. doi:10.3390/jcm9020386.
148. Litvak Y., Byndloss M., Tsolis R. et al. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr. Opin. Microbiol. Curr Opin Microbiol.* 2017. 39:1-6. doi:10.1016/j.mib.2017.07.003.
149. Zaza G., Gassa A., Felis G. et al. Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: Comparison between an everolimus- and a standard tacrolimus-based regimen. *PLoS One.* PLOS. 2017. 12(5):e0178228. doi:10.1371/journal.pone.0178228.
150. Lee J., Muthukumar T., Dadhania D. et al. Gut Microbiota and Tacrolimus Dosing in Kidney Transplantation. *PLoS One.* PLOS. 2015. 10(3):e0122399. doi:10.1371/journal.pone.0122399.
151. Tourret J., Willing B., Dion S. et al. Immunosuppressive Treatment Alters Secretion of Ileal Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota, and Favors Subsequent Colonization by Uropathogenic Escherichia coli. *Transplantation.* Transplantation. 2017. 101(1):74-82. doi:10.1097/TP.0000000000001492.
152. Fitzpatrick L., Small J., Hoerr R. et al. In vitro and in vivo effects of the probiotic Escherichia coli strain M-17: immunomodulation and attenuation of murine colitis. *Br J Nutr.* 2008. 100(530):541. doi:10.1017/S0007114508930373
153. Resta-Lenert S., Barrett K. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* 2006. 130:731-

46. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.015
154. Zhang R., Li Z., Gu X. *et al.* Probiotic *Bacillus subtilis* LF11 protects intestinal epithelium against salmonella infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. 12:837886. doi:10.3389/fcimb.2022.837886
155. Cotter P., Hill C., Ross R. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol.* 2005. 3:777-88. doi:10.1038/nrmicro1273
156. Quigley E. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice. J Am Gastroenterol Assoc.* 2019. 17:333-44. doi:10.1016/j.cgh.2018.09.028.
157. Sarao L., Arora M. Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017. 57:344-71. doi:10.1080/10408398.2014.887055
158. Corrêa-Oliveira R., Fachi J., Vieira A. *et al.* Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* 2016. 5(4):e73. doi:10.1038/cti.2016.17.
159. Akbari P., Fink-Gremmels J., Willems R. *et al.* Characterizing microbiota-independent effects of oligosaccharides on intestinal epithelial cells: insight into the role of structure and size. *Eur J Nutr.* 2017. 56:1919-30. doi:10.1007/s00394-016-1234-9.
160. Meijers B., De Preter V., Verbeke K. *et al.* p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transpl.* 2010. 25:219-24. doi:10.1093/ndt/gfp414.
161. Rossi M., Johnson D., Xu H. *et al.* Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015. 25(860):865. doi:10.1016/j.numecd.2015.03.015.
162. Kelly J., Palmer S., Wai S. *et al.* Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. 12:272-9. doi:10.2215/CJN.06190616.
163. Fujii H., Nishijima F., Goto S. *et al.* Oral charcoal adsorbent (AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. *Nephrol Dialysis Transpl Off Publ Eur Dialysis Transpl Assoc Eur Renal Assoc.* 2009. 24(2089):2095. doi:10.1093/ndt/gfp007
164. Nakamura T., Sato E., Fujimura N. *et al.* Oral adsorbent AST-120 ameliorates tubular injury in chronic renal failure patients by reducing proteinuria and oxidative stress generation. *Metabolism.* 2011. 60(2):260-4. doi:10.1016/j.metabol.2010.01.023.
165. Saulnier D., Spinler J., Gibson G. *et al.* Mechanisms of probiosis and prebiosis considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2009. 20(135):141. doi:10.1016/j.copbio.2009.01.002
166. Guida B., Germanò R., Trio R. *et al.* Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014. 24:1043-9. doi:10.1016/j.numecd.2014.04.007.
167. Rossi M., Johnson D., Morrison M. *et al.* Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11:223-31. doi:10.2215/CJN.05240515
168. Yang C., Chen T., Lu W. *et al.* Synbiotics alleviate the gut indole load and dysbiosis in chronic kidney disease. *Cells.* 2021. 10:114. doi:10.3390/cells10010114.
169. Knight E., Stampfer M., Hankinson S. *et al.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003. 138:460-7. doi:10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00009.
170. Ko G., Rhee C., Kalantar-Zadeh K. *et al.* The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *J Am Soc Nephrol.* 2020. 31:1667-79. doi:10.1681/ASN.2020010028.
171. Tovar-Palacio C., Tovar A., Torres N. *et al.* Proinflammatory gene expression and renal lipogenesis are modulated by dietary protein content in obese Zucker fa/fa rats. *Am J Physiol-Renal Physiol.* 2011. 300:F263-71. doi:10.1152/ajprenal.00171.2010.
172. Lew Q., Jafar T., Kob H. *et al.* Meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28:304-12. doi:10.1681/ASN.2016030248.
173. Kamper A., Strandgaard S. Long-term effects of high-protein diets on renal function. *Annu Rev Nutr.* 2017. 37:347-69. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034426.
174. Hostetter T., Meyer T., Rennke H. *et al.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int.* 1986. 30:509-17. doi:10.1038/ki.1986.215.
175. Sakaguchi Y., Kaimori J., Isaka Y. Plant-dominant low protein diet: a potential alternative dietary practice for patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2023. 15:1002. doi:10.3390/nu15041002.
176. Marques F., Nelson E., Chu P. *et al.* High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation.* 2017. 135:964-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
177. van Nood E., Vriese A., Nieuwdorp M. *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013. 368(407):415. doi:10.1056/NEJMoa1205037.
178. Gulati A., Nicholson M., Khoruts A. *et al.* Fecal microbiota transplantation across the lifespan balancing efficacy safety and innovation official journal of the American College of gastroenterology ACG. *Am J Gastroenterol.* 2023. 118(3):435-439. doi:10.14309/ajg.0000000000002167
179. Wang S., Xu M., Wang W. *et al.* Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS ONE.* 2016. 11:e0161174. doi:10.1371/journal.pone.0161174.
180. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multidrug resistant organisms <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk->

Дата получения статьи: 17.06.2024

Дата принятия к печати: 22.07.2024

Submitted: 17.06.2024

Accepted: 22.07.2024